

川牛膝の昆虫変態活性物質に関する研究

著者	野本 享資
号	58
発行年	1971
URL	http://hdl.handle.net/10097/15819

氏 名（本籍） の もと きょう すけ
野 本 享 資

学 位 の 種 類 薬 学 博 士

学 位 記 番 号 薬 第 5 8 号

学位授与年月日 昭 和 4 7 年 2 月 2 3 日

学位授与の要件 学位規則第 5 条第 2 項該当

学 位 論 文 題 目 川牛膝の昆虫変態活性物質に関する研
究

（主 査）

論文審査委員 教授 竹 本 常 松 教授 亀 谷 哲 治

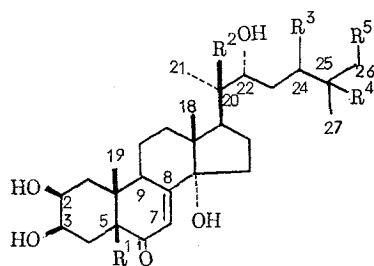
教授 加 藤 鉄 三

論文内容要旨

牛膝類の昆虫変態活性物質に関する研究の一環として、著者は中国産の *Cyathula capitata* MOQUIN-TANDON を基原とする川牛膝の昆虫変態活性物質の検索を行ない、8種の新しい C_{29} の昆虫変態活性物質を単離し、それらの構造を解明した。さらに、 C_{21} ステロイドを単離し、それが昆虫変態活性物質の代謝産物としてその可能性が考えられていた物質であることを明らかにした。

Cyasterone, Sengosterone, Isocyasterone, Epicyasterone, Amara-sterone A, Amarasterone B, Capitasterone, Precyasterone の核の構造現在までに知られている ecdysone 類似物質は $5\beta(H)-2\beta, 3\beta, 14\alpha$ -trihydroxy-7-en-6-one の部分構造を持つステロイドである。著者が川牛膝から単離した8種の変態物質もすべてこの部分構造を持つことはすでに構造の確定している ecdysterone (Ⅲ), ponasterone A (Ⅱ) および inokosterone (Ⅳ) と物理化学的性質を対比することによつて推定できた。

すなわち、7-en-6-one の構造は 243 nm 付近の UV 極大吸収、IR における 1650 cm^{-1} 付近の吸収および 6.20 ppm 付近の NMR シグナルから示唆される。また塩酸処理によつて上記の UV 極大吸収が 297 と 244 nm 付近の2個の吸収に変化する。これは C-14 の水酸基が脱水して 7,14-dien-6-one となり、さらに二重結合が移動して 8,14-dien-6-one となつたことを示している。MS では m/e 363, 345, 327 に特徴的なピークを与え、C-20:C-22間で開裂して生じた核フラグメントが共通している (sengosterone (Ⅵ) は例外)。Cyasterone (Ⅴ), isocyasterone (Ⅶ), amarasterone A (Ⅷ), amarasterone B (Ⅹ), capitasterone (Ⅺ), precyasterone (Ⅻ) とそれらの acetate 類の NMR で C-18 と C-19 とのメチルシグナルの線位置は ecdysterone (Ⅲ) とその triacetate の相当するシグナルの線位置とそれぞれ一致している (Table I, II) (sengosterone (Ⅵ) と epicyasterone (Ⅷ) は例外)。また上記の acetate 類と ecdysterone triacetate の NMR を比較すると、ecdysterone triacetate のステロイド骨格における炭素上の水素によるシグナルの線位置と結合様式は上記の acetate 類の相当するシグナルの線位置と結合様式ときわめてよく似ている (Table II) (sengosterone (Ⅵ) と epicyasterone (Ⅷ) は例外)。この NMR データは上記の川牛膝から得られた変態物質がそのステロイド核に $5\beta(H)-2\beta, 3\beta, 14\alpha$ -trihydroxy 構造を持つ (sengosterone (Ⅵ) と epicyasterone (Ⅷ) は例外) ことを示している。C-5 $\beta(H)$ 構造はさらに ORD 曲線が $\alpha + 68-89$ のコットン効果 ($n-\pi^*$ 遷移) を示すことから支持された (sengosterone (Ⅵ) と epicyasterone (Ⅷ) は例外)。



- I : $R^1=R^2=R^3=R^5=H$, $R^4=OH$
 II : $R^1=R^3=R^4=R^5=H$, $R^2=OH$
 III : $R^1=R^3=R^5=H$, $R^2=R^4=OH$
 IV : $R^1=R^3=R^4=H$, $R^2=R^5=OH$
 XX : $R^3=R^5=H$, $R^1=R^2=R^4=OH$
 XXI : $R^4=R^5=H$, $R^1=R^2=R^3=OH$

Table I. Methyl Chemical Shifts (pyridine)

		C-18	C-19	C-21	C-26	C-27	C-29
Ecdysone	(I)	0.74 s	1.07 s	1.28 d	1.38 s	1.38 s.
Ponasterone A	(II)	1.16 s	1.03 s	1.51 s	0.82 d	0.82 d
Ecdysterone	(III)	1.19 s	1.06 s	1.55 s	1.34 s	1.34 s
Inokosterone	(IV)	1.19 s	1.07 s	1.52 s	1.03 d
Polypodine B	(XX)	1.19 s	1.10 s	1.55 s	1.35 s	1.35 s
Ponasterone C	(XXI)	1.17 s	1.12 s	1.52 s	1.00 d	1.00 d
Cyasterone	(V)	1.19 s	1.06 s	1.51 s	1.33 d	1.33 d
Sengosterone	(VI)	1.21 s	1.13 s	1.56 s	1.36 d	1.34 d
Isocyasterone	(VII)	1.16 s	1.04 s	1.52 s	1.24 d	1.19 d
Epicyasterone	(VIII)	1.23 s	1.41 s	1.57 s	1.35 d	1.38 d
Amarasterone A	(IX)	1.21 s	1.06 s	1.56 s	1.11 d	0.92 t
Amarasterone B	(X)	1.22 s	1.07 s	1.56 s	0.91 d	0.91 d
Capitasterone	(XI)	1.13 s	1.07 s	1.47 s	1.31 d	0.72 t
Precyasterone	(XII)	1.11 s	1.05 s	1.44 s	1.45 d	1.24 d

Table II. Proton Signals(CDCl₃)

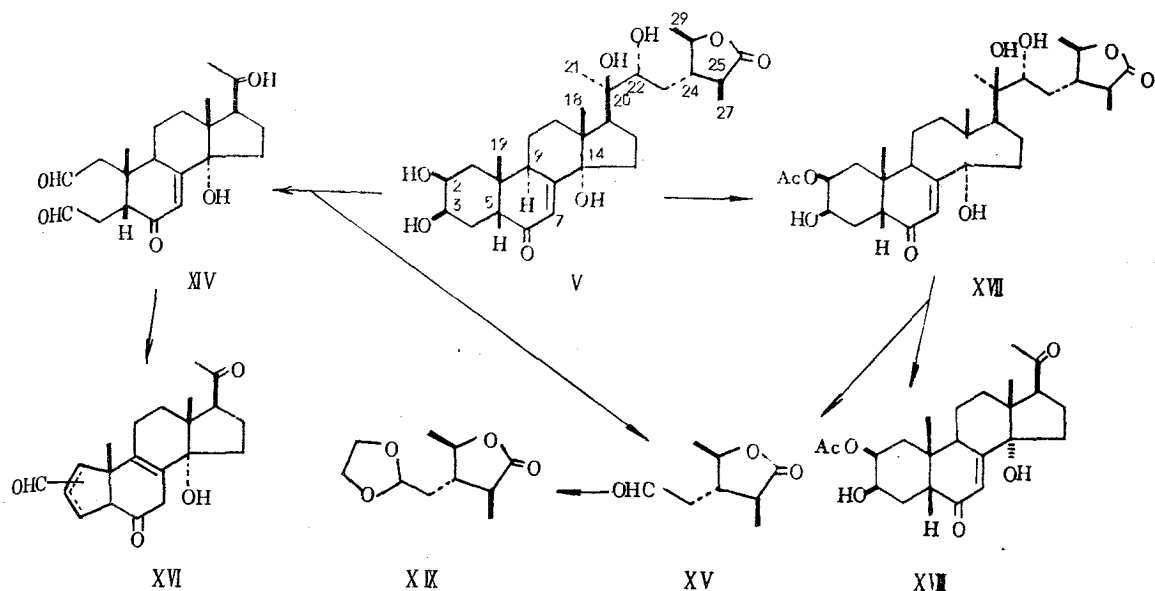
	C-2α	C-3α	C-7	C-9	C-18	C-19	C-21	C-22	C-26	C-27	C-28	C-29
Ecdysterone	5.04	5.31	5.85	3.10	0.85	1.02	1.24	4.84	1.18	1.21
2,3,22-triacetate	ddd	ddd	d	ddd	s	s	s	dd	s	s		
Inokosterone	5.08	5.35	5.88	3.13	0.85	1.02	1.24	4.85	3.90	0.94
2,3,22,26-tetraacetate	ddd	ddd	d	ddd	s	s	s	dd	m	d		
Cyasterone	5.01	5.31	5.85	3.11	0.85	1.02	1.25	4.98	1.28	4.10	1.41
2,3,22-triacetate	*	ddd	d	ddd	s	s	s	*		d	dq	d
Cyasterone mono-acetonide diacetate	4.98	5.25	5.78	3.03	0.77	0.99	1.23	3.65	1.24	4.10	1.39
	ddd	ddd	d	ddd	s	s	s	dd		d	dq	d
Sengosterone	5.27	5.22	5.95	3.21	0.85	0.93	1.25	4.99	1.28	4.11	1.41
2,3,22-triacetate	*	ddd	d	ddd	s	s	s	dd		d	dq	d
Sengosterone	5.09	4.12	5.95	3.20	0.85	0.91	1.25	4.97	1.28	4.11	1.41
2,22-diacetate	*	*	d	ddd	s	s	s	*		d	*	d
Isocyasterone	5.05	5.33	5.86	3.12	0.85	1.02	1.28	4.99	1.22	4.64	1.42
2,3,22-triacetate	*	ddd	d	ddd	s	s	s	*		d	dq	d
Epicyasterone	5.20	4.68	5.82		0.85	0.98	1.26	4.88	1.31	4.15	1.42
2,3,22-triacetate ⁺	*	*	d		s	s	s	*		d	*	d
Amarasterone A	5.08	5.34	5.86	3.12	0.86	1.03	1.24	4.94	3.96	0.92	0.88
2,3,22,26-tetraacetate	ddd	ddd	d	ddd	s	s	s	dd	o	d		t
Amarasterone B	5.06	5.32	5.86	3.10	0.84	1.01	1.22	4.94	0.84	0.86	3.92
2,3,22,29-tetraacetate	ddd	ddd	d	ddd	s	s	s	dd	d	d		dd
Capitasterone	5.06	5.34	5.89	3.12	0.87	1.03	1.22	4.20	1.32	0.94
2,3-diacetate	ddd	ddd	d	ddd	s	s	s	dd		d		t
Precyasterone	5.07	5.35	5.88	3.12	0.87	1.03	1.24	4.18	1.35	5.11	1.27
2,3,28-triacetate	ddd	ddd	d	ddd	s	s	s	dd		d	dq	d

* Patterns are unclear due to overlapping of the signals.

+ The spectrum was obtained on the Varian A-60A spectrometer by iterative addition of 50 times runs through a resonance.

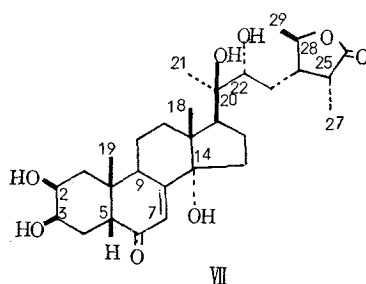
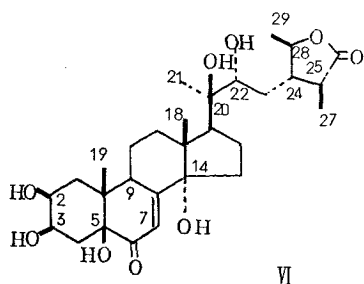
Cyasteroneの構造 Cyasterone (V) は分子式C₂₉H₄₄O₈ (M⁺, m/e 520) を持ち, triacetate, diacetonide, monoacetonide, monoacetonide diacetate などの誘導体を与える。V の特徴は分子式がC₂₉であることおよびIR (1752 cm⁻¹) からわかるようにγ-ラクトン環を持つことである。このγ-ラクトン環が側鎖に存在することは明らかである。そこで側鎖の構造を以下のように検討した。すなわち、V を過ヨウ素酸酸化すると速やかに2モルの試薬を消費して核部分 (XIV) (14α-hydroxy-2,3-seco-pregn-7-ene-6,20-dione-2,3-dial) と側鎖部分 (XV) が得られた。側鎖部分の構造はそのIRおよび二重共鳴法を併用したNMR解析からXV式で表わされると結論した。以上の核部分と側鎖部分を組み合わせるとVの平面構造は帰納される。

核の立体構造はVを部分アセチル化して得た2-monoacetate (XVII) を過ヨウ素酸酸化すると既知の2β-acetoxy-3β,14α-dihydroxy-5β-pregn-7-ene-6,20-dione (XVIII) が得られたことによつて確認できた。またC-20, C-22の配位はVの反応性およびVとそのtri-

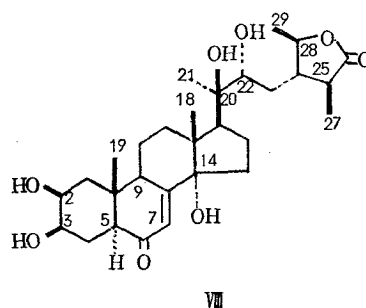


acetate の NMR で C-18 と C-21 メチル基の線位置が ecdysterone (Ⅲ) の反応性と ecdysterone (Ⅲ) とその triacetate の C-18 と C-21 メチル基の線位置とがそれぞれよく一致していることから V の C-20 と C-22 の配位は ecdysterone (Ⅲ) と同じであると決定した。つぎに C-24, C-25 と C-28 位の配位は aldehyde (XV) と acetal (XIX) の NMR の解析ならびに Hudson-Klyne と Snatzke のラクトン則を適用することにより C-24 と C-25 位はともに S-配位, C-28 位は R-配位であることが明らかとなった。以上の諸事実から cyasterone の立体構造は V 式で表わされると結論した。

Sengosterone の構造 Sengosterone (Ⅵ) は分子式 $C_{29}H_{44}O_9$ ($M^+ - H_2O$, m/e 518) を持ち, アセチル化すると diacetate と triacetate を与える。Ⅵ はその分子式, IR, NMR および MS から cyasterone (V) の核部分に水酸基を 1 個多く持った化合物であることが推定された。事実, Ⅵ の MS で C-20 : C-22 間で開裂したフラグメントピークが m/e 379, 361, 343, 325 に認められ, cyasterone (V) の相当するピークより 16 マス増加している。この水酸基が 3 級であることは Ⅵ が cyasterone (V) と同じく triacetate を与えることとその triacetate の NMR の解析から明らかとなった (Table II)。またその位置は Ⅵ とその triacetate の IR, NMR と ORD, CD 曲線から 5 β 位であると決定した (Table I, II)。以上の諸事実から sengosterone の立体構造は Ⅵ 式で表わされると結論した。



Isocyasteroneの構造 Isocyasterone (VII) とその triacetate の IR, NMR および MS から cyasterone (V) の C-24, C-25 あるいは C-28 位のいずれかに関する立体異性体と推定された (Table I, II). そこでいずれの位置の立体異性体であるかということは triacetate の NMR の解析と VII に Hudson-Klyne のラクトン則を適用することにより C-25

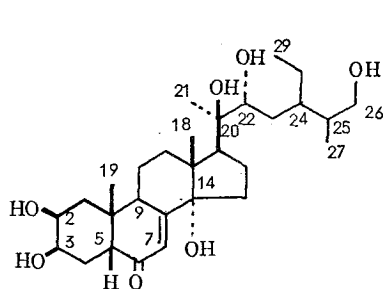


位であることが明らかとなった. このことはさらに triacetate の NMR で C-25 位のメチル水素と C-28 位の水素間に核オーバーハウザー効果が観察されたことから確認された. 以上の諸事実から isocyasterone の立体構造は VII 式で表わされると結論した.

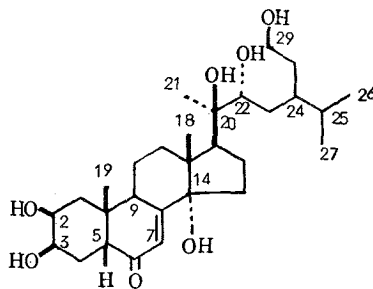
Epicysteroneの構造 Epicysterone (VIII) は VIII とその triacetate の IR, NMR および MS から cyasterone (V) の核における立体異性体であることが推定された. そこで VIII の ORD と CD 曲線を検討したところ, $n-\pi^*$ 遷移において強い正のコットン効果 ($\alpha + 116$, $[\theta]_{333} + 8350$) を示し, $5\alpha(H)-6-oxo-\Delta^7$ steroid 類のデータと一致している. また VIII の NMR での C-19 メチルシグナルの線位置は $5\alpha(H)-2\beta, 3\beta-dihydroxy-6-oxo-\Delta^7$ steroid 類のそれとよく似ている. 以上の諸事実から epicysterone の立体構造は VIII 式で表わされると結論した.

Amarasterone A と Amarasterone B の構造 Amarasterone A (K) と amarasterone B (X) はともに MS で m/e 508 に弱い M^+ を与え, inokosterone (IV) や ecdysterone (III) と比較すると分子量がいずれも 28 だけ多い. また K と X およびそれらの tetraacetate の IR, NMR, MS はきわめてよく似ている (Table I, II). このことからそれら 2 種のステロイドは異性体と考えられる. K と X の MS で C-20: C-22 間で開裂して生じた側鎖のフラグメントピークはともに m/e 145, 127, 109 に認められ, inokosterone

(Ⅳ)やecdysterone(Ⅲ)の対応するフラグメントピーク(m/e 117, 99, 81)より28マス多く、上述の分子量における28の増加は側鎖部分に基づくことは明らかである。その側鎖部分はⅨとⅩのtetraacetateのNMRの解析によつて明らかにした。すなわちⅨの側鎖には $-C_{(22)}H(OH)-CH_2-, CH_3-CH_2-, -CH<\begin{smallmatrix} CH_3 \\ CH_2OH \end{smallmatrix}$ の存在が、Ⅹの側鎖には $-C_{(22)}H(OH)-CH_2-, C^*-CH_2-CH_2OH, -CH<\begin{smallmatrix} CH_3 \\ CH_3 \end{smallmatrix}$ の存在が明らかとなつた。上述の3個の官能基を上記のtetraacetateのNMRの解析で説明することのできなかつたメチン基で結合するとⅨとⅩの側鎖の構造は帰納される。以上の諸事実からamarasterone Aとamarasterone Bの構造はそれぞれⅨおよびⅩ式で表わされると結論した。

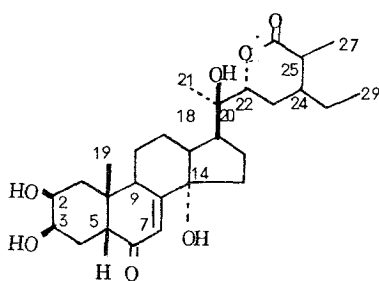


Ⅸ

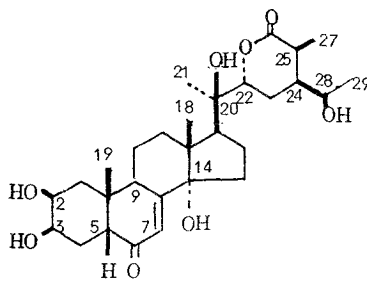


Ⅹ

Capitasteroneの構造 Capitasterone(Ⅺ)のIR(1730 cm^{-1})で δ -ラク
トンの吸収が認められた。この δ -ラクトン基が側鎖に存在することは明らかである。ⅪのMSで
C-20:C-22間で開裂した $C_8H_{13}O_2^+$ のフラグメントピークが m/e 141に認められ、capita-
sterone diacetateのNMRの解析からⅪの側鎖には $-O-C(=O)-C_{(22)}H-CH_2-, CH_3-CH_2-,$
 $-O-CO-CH-CH_3$ の存在が明らかとなつた(Table I, II)。上述の3個の官能基をcapita-
sterone diacetateのNMRの解析で説明することのできなかつたメチン基で結合するとⅪの
側鎖の構造は帰納される。以上の諸事実からcapitasteroneの構造はⅪ式で表わされると結論
した。

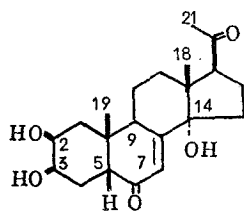


Ⅺ



Ⅻ

Precyasterone の構造 Precyasterone (XII) は XII とその triacetate の IR, NMR と MS から capitasterone (X) の側鎖に水酸基 1 個多い物質であることが明らかとなった (Table I, II). この水酸基の位置は precyasterone triacetate の NMR の解析から C-28 位に存在することが明らかとなった. ここで帰納された precyasterone の構造は cyasterone (V) への生合成過程における一つの間体と考えられるものと一致していたので cyasterone (V) への変換を試み目的を達した. 従つて XII と cyasterone (V) のすべての不斉炭素の配位は同じである. 以上の諸事実から precyasterone の立体構造は XII 式で表わされると結論した.



XIII

Poststerone の構造 Poststerone (XIII)

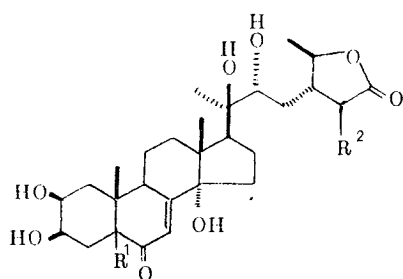
それ自身の単離は困難であつたので acetate として分離し, その IR, NMR のデータから $2\beta, 3\beta$ -diacetoxy- 14α -hydroxy- 5β -pregn-7-ene-6,20-dione と推定し, このものは既知の $2,3$ -acetoxy- $3\beta, 14\alpha$ -dihydroxy- 5β -pregn-7-ene-6,20-dione をアセチル化して得られた物質と一致した. さらに poststerone

diacetate をアルカリで加水分解して得た物質は既知の $2\beta, 3\beta, 14\alpha$ -trihydroxy- 5β -pregn-7-ene-6,20-dione と一致した. Poststerone (XIII) は昆虫変態活性物質の代謝産物としてその存在が予想されていたが現在までには自然界から単離されていない.

川牛膝から得られた昆虫変態活性物質の生理活性 川牛膝から得られた上記の物質 (V-XIII) はセンテニクバエ幼虫遊離腹部を用いた蛹化試験で強い活性を示す. また poststerone (XIII) を除いた上記の物質 (V-XII) はマウスの肝臓でタンパク質合成を著しく促進させることがわかつた.

審査結果の要旨

著者は中国産の *Cyathula capitata* を基原植物とする川牛膝(センゴツ)の昆虫変態活性物質を検索し, cyasterone(I), sengosterone(II), isocyasterone(III), epicyasterone(IV), amarasterone A(V), amarasterone B(VI), capitasterone(VII)および precyasterone(VIII)と名づけた8種の新活性物質を単離し, それらの化学構造を解明した。



Cyasterone(I)

$R^1 = \beta\text{-H}, R^2 = \beta\text{-CH}_3$

Sengosterone(II)

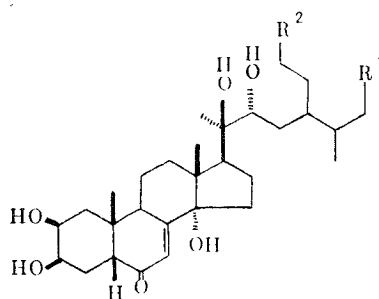
$R^1 = \beta\text{-OH}, R^2 = \beta\text{-CH}_3$

Isocyasterone(III)

$R^1 = \beta\text{-H}, R^2 = \alpha\text{-CH}_3$

Epicyasterone(IV)

$R^1 = \alpha\text{-H}, R^2 = \beta\text{-CH}_3$

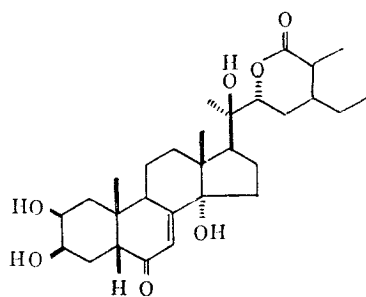


Amarasterone A(V)

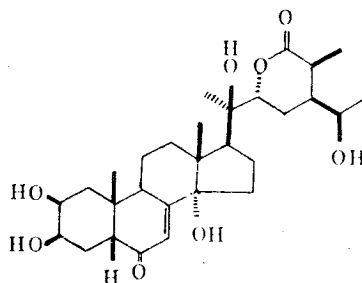
$R^1 = \text{OH}, R^2 = \text{H}$

Amarasterone B(VI)

$R^1 = \text{H}, R^2 = \text{OH}$



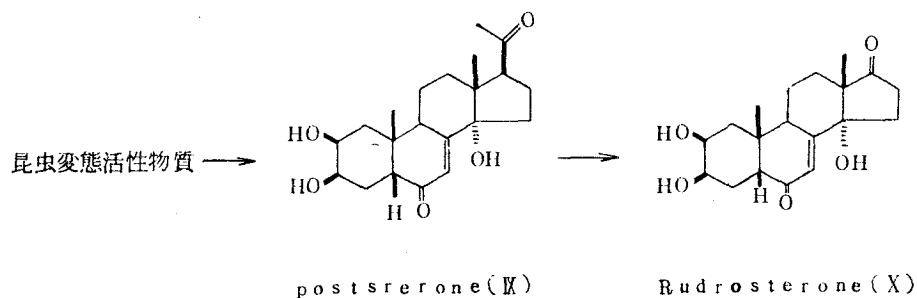
Capitasterone(VII)



Precyasterone(VIII)

従来，昆虫の変態活性に対してはA/B環が *cis* であること，C-22に水酸基が存在することが必須条件の如く考えられていたが，epicyasterone (IV) はA/B環が *trans* であり，capitasterone (VII) と precyasterone (VIII) はC-22位の水酸基がクラトン環として遮蔽されているにもかかわらずセンチクバエに対して顕著な変態活性を示すという興味ある事実を認めた。

以上のほかに，著者はpoststerone (IX) と名づけた C_{21} ステロイドを単離し，その化学構造を $2\beta, 3\beta, 14\alpha$ -trihydroxy- 5β -pregn-7-ene-6,20-dione と決定した。本物質は *Achyranthes rubrefusca* などから分離された rubrosterone (X) とともに昆虫変態活性物質の代謝解明にも今後重要な手がかりを与えるものと期待される。



本論文はこれらの知見を詳細に論述したもので，学位論文として価値あるものと認める。